

## Paracetamol: een onschuldig pilletje?

Hans Post\*

### Inleiding

De 48-jarige Klaas is sinds zijn twintigste een zware drinker. Na het mislukken van een relatie en verlies van zijn bedrijf drinkt hij sinds zeven jaar buitensporig veel: een fles whisky of vier flessen port per dag. In het afgelopen jaar belandt hij meermalen met een forse intoxicatie in het ziekenhuis. Hij heeft dan een korte maar hevige ontwenningsreactie, waarbij misselijkheid, braken en hoofdpijn op de voorgrond staan. Na een paar dagen zijn de klachten verdwenen en gaat hij - al dan niet in strijd met het advies - met ontslag. Hij drinkt vervolgens een periode niet, maar na verloop van tijd begint het excessieve drinken opnieuw. Klaas is sinds medio 2006 in behandeling bij Centrum Maliebaan, een instelling voor verslavingszorg in Utrecht, en wordt daar regelmatig opgenomen om aan te sterken en even met drinken te stoppen.

Op een dag wordt hij, na een week zwaar drinken, weer eens opgenomen op de time-outafdeling van Centrum Maliebaan. Hij vertelt diezelfde dag nog vier flessen bier (11%) gedronken te hebben en blaast een alcoholpromillage van 3,2. Na een lichamelijk onderzoek, waarbij geen bijzonderheden worden geconstateerd, wordt met hem afgesproken dat hij tijdens het verblijf op de time-out geen alcohol zal drinken (bij eerdere opnames heeft hij zich daaraan goed gehouden). Voor het opvangen van onthoudingsverschijnselen en om complicaties te voorkomen, wordt een libriumafbouwschema en vitamine-B-suppletie voorgeschreven. De vitale functies worden frequent en nauwkeurig gecontroleerd, inclusief de temperatuur.

De volgende dag is patiënt erg ziek. Hij kan niets binnenhouden en klaagt over misselijkheid en hoofdpijn. Er wordt een Motilium®-zetpil (domperidon) en een zetpil met paracetamol (zonodig 3 dd 1.000 mg)

\* Drs. H. Post is verslavingsarts bij Centrum Maliebaan, Afdeling Spinoza, Te Den Dolder. E-mail: hpost@centrummaliebaan.nl.

voorgescreven, maar het probleem blijft bestaan. Als meest waarschijnlijke oorzaak wordt gedacht aan een onthoudingsbeeld en vanwege het braken wordt naast de bovengenoemde medicatie tevens chlorapepinezuur (Tranxène<sup>®</sup>) 50 mg intramusculair gegeven. Het braken wordt de volgende dag minder maar de hoofdpijn blijft bestaan en bij onderzoek vinden de behandelaars hem er vreemd uitzien: zijn gezicht en ogen zijn rood, wat mogelijk te wijten is aan het vele braken. Verder zijn er somatisch geen afwijkingen. De lever is niet vergroot en de bloeddruk is 115/66, pols 72 en de temperatuur 36,8°C. Het bewustzijn is helder, de aandacht goed te trekken en vast te houden, het denken coherent en normaal wat betreft tempo.

In het weekeinde, op de derde dag van de opname, is patiënt nog steeds erg ziek en wordt hij door de dienstdoende arts voor nader onderzoek naar de eerste hulp van het ziekenhuis gestuurd. Patiënt wordt daar onderzocht en vervolgens een aantal uren later met de diagnose conjunctivitis (geïrriteerde, rode ogen) en sinusitis weer teruggestuurd naar de time-outafdeling. Opvallend zijn een torenhoge waarden voor leverenzymen - ASAT 3.000 (normaalwaarde 40 IE/l) en ALAT 4.000 (normaalwaarde 40 IE/l) - een leucopenie (afname van de witte bloedlichaampjes) en een trombocytopenie (afname van de stollingsmogelijkheden van het bloed). Deze waarden worden door de dienstdoend EHBO-arts toegeschreven aan patiënts alcoholgebruik, maar dit lijkt onwaarschijnlijk want bij een alcoholhepatitis komen de ASAT en ALAT over het algemeen niet boven de 1.000.

Tijdens de overdracht op maandagochtend zegt de verpleging dat patiënt nog steeds ernstig ziek is, en dat hij geel lijkt te worden. Ook vertellen zij tijdens het verschonen van Klaas' bed enkele lege strips paracetamol onder het matras te hebben gevonden. Tijdens een vorige opname van Klaas lagen er veel lege strips paracetamol in de prullenbak van de badkamer. Als hij hiermee geconfronteerd wordt geeft Klaas schoorvoetend toe dat hij de afgelopen weken regelmatig vijftien tot twintig tabletten paracetamol per dag nam, om de hoofdpijn na een avond doorhalen te bestrijden.

Patiënt wordt daarna opnieuw door de arts onderzocht; zijn toestandsbeeld is dan sterk verslechterd. Hij is niet helder, zijn aandacht is moeilijk te trekken, laat staan vast te houden en het tempo van denken lijkt duidelijk vertraagd. De bloeddruk is laag (100/60) en de pols is continu meer dan 120. Opvallend zijn de bloedinkjes in en gele verkleuring van het oogwit. De lever is nu, in tegenstelling tot enkele dagen geleden, sterk vergroot (vier vingers onder de rechter ribbenboog). Patiënt wordt daarop onmiddellijk weer ingestuurd, met als meest waarschijnlijke diagnose een paracetamolintoxicatie. De diag-

nose wordt in het ziekenhuis bevestigd en patiënt wordt opgenomen op de intensive care en behandeld met Fluimucil® (acetylcysteïne), een stof die, tijdig toegepast, het afsterven van levercellen bij een paracetamolvergiftiging kan voorkomen.

### Paracetamolintoxicatie

Paracetamol wordt voor 90% afgebroken in de lever. De afbraakproducten en niet-afgebroken paracetamol verlaten het lichaam via de urine. Een gering deel van de paracetamol (5-10%) wordt in de lever via het cytochroom P-450, tot een potentieel toxische stof omgezet. Deze giftige stof wordt normaliter geneutraliseerd door het in de lever aanwezige glutathion. Wanneer de voorraad glutathion tot 30% is geslonken, kan de giftige stof zich aan de levercel binden en tot acute levercelschade leiden. Langdurig gebruik van hoge doses of een eenmalige zeer hoge inname (meer dan vijftien tabletten) kan dus aanleiding geven tot vergiftingsverschijnselen. Bij alcoholmisbruik en bij gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van het cytochroom P-450 in de lever verhogen, kan een overdosering van paracetamol ernstiger verlopen door verhoogde en versnelde vorming van toxische stoffen. Bovendien is er bij alcoholisme vaak sprake van ondervoeding, waardoor de hoeveelheid glutathion in de lever beperkt is (Whitcomb e.a., 1994). Uit Fluimucil® ontstaat glutathion, waardoor het leverschade kan tegengaan. Dit wordt daarom als antidotum bij paracetamolintoxicatie voorgeschreven.

Het klinisch beeld na inname van grote hoeveelheden paracetamol bestaat uit vier fasen.

- Fase 1. Deze wordt gekenmerkt door misselijkheid en braken.
- Fase 2 (24-72 uur na inname). Hierin is er een afname van de maag-darmklachten, maar treedt er leverschade op met geelverkleuring van de huid en pijn in de rechter bovenbuik.
- Fase 3 (72-96 uur na inname). Dit is de kritieke fase wat betreft de prognose. De leverwaarden zijn erg hoog en er kunnen stoornissen in de hersenfunctie optreden (zoals slaap-, aandacht- en concentratieproblemen) en neuromusculaire problemen (zoals een tremor, afname van de kwaliteit van het handschrift en ongecoördineerde bewegingen). Als de stollingsmogelijkheden van het bloed blijven afnemen en er nierinsufficiëntie optreedt, is er kans op een volledige uitval van de lever.
- Fase 4 (96 uur tot tien dagen). Indien de patiënt dit hele proces overleeft, treedt er spontaan herstel van de leverfuncties op.

### Literatuuronderzoek

Naar aanleiding van bovenstaande casus hebben wij ons de vraag gesteld: is paracetamol in een therapeutische dosering eigenlijk wel een veilig medicijn om pijn en koorts bij patiënten met een alcoholverslaving te behandelen? Met behulp van MEDLINE werd naar literatuur gezocht uit de periode vanaf 2000. Dit literatuuronderzoek beperkte zich tot Engelstalige tijdschriften. Een combinatie van de Mesh-terminen ‘acetaminophen’ (ofwel paracetamol) en ‘ethanol’ (ofwel alcohol) leverde in totaal 55 artikelen op, waarvan acht reviews. Hieruit werden de artikelen geselecteerd die gaan over de risico’s van het gebruik van paracetamol bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik. Aanvullend werd gebruik gemaakt van de referenties in de geselecteerde artikelen.

### Besprekking

In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw zijn veel artikelen (Prescott, 2000) gepubliceerd waarin een relatie wordt gelegd tussen leverschade en het gebruik van paracetamol bij patiënten met een alcoholverslaving. Dit waren vooral retrospectieve casusbeschrijvingen en de beschreven informatie is niet eenduidig. De duur en de mate van gebruik van paracetamol is vaak onvolledig beschreven en klopt niet met de verstrekte klinische informatie. Zo wordt in enkele van deze publicaties (LaBreque e.a., 1980; Lesser e.a., 1986) gesproken over een therapeutische paracetamoldosis maar is de paracetamolserumspiegel dusdanig hoog dat deze alleen door inname van veel grotere hoeveelheden veroorzaakt kan zijn. Methodologisch beter opgezette prospectieve studies en gerandomiseerde klinische studies tonen aan dat herhaalde inname van therapeutische doses bij patiënten met een ernstige alcoholverslaving geen stijging gaf van de leverenzymen (ASAT, ALAT), noch andere wijzigingen in biochemische parameters die wijzen op leverschade.

In een systematische review van Dart e.a. (2000) waarin gekeken is naar leverschade door paracetamol bij patiënten met een leveraandoening (cirrose, virale hepatitis, chronisch actieve hepatitis) werden geen nadelige effecten van paracetamol in therapeutische doses gevonden. Alcoholisten zijn mogelijk wel gevoeliger voor leverschade door paracetamol, doordat zij zich later na een intoxicatie in het ziekenhuis presenteren. De klachten van misselijkheid en braken worden in eerste instantie, net als in de casus van Karel, toegeschreven aan overmatig alcoholgebruik. Patiënten die zich pas laat melden in het

ziekenhuis na inname van te veel paracetamol, hebben een slechtere prognose dan patiënten die zich vroeg melden, onafhankelijk van de mate van alcoholgebruik (Bradley e.a., 1998).

De interactie tussen paracetamol en alcohol is complex; acute alcohol-inname en chronisch alcoholgebruik hebben tegengestelde effecten. Uit onderzoek bij mensen en proefdieren blijkt alcoholinname (vrijwel) tegelijk met de inname van paracetamol juist de vorming van giftige stoffen uit paracetamol te remmen (Prescott e.a., 1983; Tredger e.a., 1985; Thummel e.a., 1989; Prescott e.a., 1983; Kostrubsky e.a., 1995). De kans op leverschade door schadelijke metabolieten van paracetamol is dus in theorie het grootst als men stopt met drinken (Slattery e.a., 1996; Klotz e.a., 1998). In dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies (Kuffner e.a., 2001, 2007; Bartels e.a., 2008) werd echter geen potentieel schadelijk effect van paracetamol (4 g per etmaal) gevonden bij pas ontgifte alcoholisten.

#### **Tot besluit**

Uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek blijkt dat paracetamol in een therapeutische dosering voor een korte periode veilig gebruikt kan worden bij patiënten met chronisch alcoholgebruik, ook tijdens de ontgifting. Chronische alcoholgebruikers zijn mogelijk gedurende de eerste dagen van onthouding het meest gevoelig voor de toxicische effecten van paracetamol. Therapeutische doses (1-4 g per etmaal) geven echter geen verhoging van leverenzymen, die normaliter vrijkomen bij leverschade. Hoewel de mogelijkheid blijft bestaan dat chronisch alcoholgebruik het risico op leverschade door paracetamol - wellicht door een verstoorde glutathionsynthese - vergroot, is er onvoldoende bewijs voor. Op basis van de huidige wetenschappelijke bevindingen is er dus geen reden om bij alcoholafhankelijke patiënten met pijnklachten tijdens een detoxificatie de maximale dosis paracetamol te verlagen.

Maar er valt uit deze casus nog iets anders te leren: het klinisch beeld van een paracetamolintoxicatie vertoont veel overeenkomsten met alcoholonthouding. Een zorgvuldige inventarisatie van het gebruik van vrij verkrijgbare pijnstillers tijdens een intake is daarom van essentieel belang. Er moet rekening mee worden gehouden dat alcoholafhankelijke patiënten hun gebruik van pijnstillers bagatelliseren en dat de daadwerkelijke inname van pijnstillers veel hoger kan zijn, mogelijk zelfs met dodelijke gevolgen. (Klaas heeft de paracetamolintoxicatie gelukkig overleefd.)

De literatuurlijst kan bij de auteur opgevraagd worden.